



Title	Dysregulation of the let-7/HMGA2 axis with methylation of the p16 promoter in myeloproliferative neoplasms(内容・審査結果要旨)
Author(s)	原田, 佳代
Citation	
Issue Date	2015-03-24
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/635
Rights	
DOI	
Text Version	none

This document is downloaded at: 2020-01-06T12:25:42Z

論文内容要旨

しめい 氏名	はらだ かよ 原田 佳代
学位論文題名	Dysregulation of the let-7/HMGA2 axis with methylation of the p16 promoter in myeloproliferative neoplasms (骨髄増殖性腫瘍における let-7/HMGA2 調節系異常と p16 プロモーターメチル化)
<p>骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms: MPN) は分化した骨髄系細胞が腫瘍性に増殖する疾患で、真性多血症 (polycythemia vera: PV) , 本態性血小板血症 (essential thrombocythemia: ET) , 原発性骨髄線維症 (primary myelofibrosis: PMF) を含む。MPN の一部、特に PMF に多く見られる骨髄線維化や急性白血病に対しては有効な治療法が無い。MPN ではヤヌスキナーゼ (JAK) 下流のシグナル伝達を活性化する JAK2V617F 等の遺伝子変異を認める。また DNA のメチル化調節等、エピジェネティクスに関連した遺伝子変異や、標的遺伝子の発現を抑制するマイクロ(mi)RNA などの遺伝子発現調節異常も注目されている。実際難治性 MPN に対しエピジェネティクスを標的とするヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬は、一部に著効するが、作用機序の詳細は不明である。我々はクロマチン修飾に関与する癌遺伝子の HMGA2 が miRNA の let-7 による発現抑制を受けることに着目し、let-7 結合部位を除いた HMGA2 を発現させたマウスが MPN 様の造血を呈し、造血幹細胞のクローン性も増強することを示した(Ikeda <i>et al</i>, 2011)。また HMGA2 は若齢において神経幹細胞に発現し癌抑制遺伝子の p16 発現抑制を介して自己複製に寄与する(Nishino <i>et al</i>, 2008)。本研究では MPN 症例における HMGA2 と let-7 の発現、p16 プロモーターメチル化の有無を末梢血顆粒球で調査した。さらに HMGA2 を高発現している骨髄系細胞株 (U937) における HDAC 阻害薬の let-7 と HMGA2 の発現に及ぼす影響や HMGA2 発現変化に伴う p16 プロモーターメチル化の変化について検討した。まず、MPN66 症例中 (PV23 例, ET33 例, PMF10 例) , 24 症例 (PMF100%, PV21.7%, ET27.3%) で HMGA2 が健常者対照 (n=13) の平均+2SD よりも高発現していた。HMGA2 高発現群では血清 LDH 値が高く脾腫も高頻度に認められた。また、HMGA2 高発現は let-7 発現の低下と相関し、逆に p16 プロモーターメチル化は HMGA2 高発現群で高頻度にみられた。U937 の HMGA2 発現を RNA 干渉により低下させたところ、TET3 発現増加と p16 プロモーターの脱メチル化を認めた。HDAC 阻害薬 panobinostat 存在下で U937 と PMF 症例由来 CD34+細胞をそれぞれ培養すると、両者で let-7 発現増加と let-7 結合部位依存性の HMGA2 発現低下、更に p16 の脱メチル化を認めた。以上より、MPN の一部、特に PMF の大半で let-7 が低下するために HMGA2 が発現し、p16 プロモーターメチル化などエピジェネティックな異常にも寄与すると思われる。HDAC 阻害薬は let-7 miRNA の発現を増加させることで let-7 結合部位依存性に HMGA2 の発現を減少させることから、let-7/HMGA2 調節系は MPN における治療標的として有望と考えられた。</p>	

学位論文審査結果報告書

平成 26 年 10 月 22 日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏 名 原田佳代

学位論文題名 Dysregulation of the let-7/HMGA2 axis with methylation of the p16 promoter in myeloproliferative neoplasms
(骨髄増殖性腫瘍における Let-7/HMGA2 調節系異常と p16 プロモーターメチル化)

本研究は、骨髄増殖性腫瘍 (MPN) 患者の顆粒球を用いて、HMGA2 の高発現とその抑制因子である miRNA の let-7 の発現低下が関与していることを見出し、さらに癌抑制遺伝子の p16 の発現抑制が HMGA2 による TET3 発現増加を介したプロモーターのメチル化であることを細胞株で証明した。またこれらの異常がエピジェネティックな変化によるものとの推測から、HDAC 阻害剤 (panobinostat) を用いて let-7 発現の増加による HMGA2 の発現の減少を誘導できることを見出し、MPN の治療に panobinostat が応用可能であることを報告している。

本研究は既に British Journal Haematology に掲載予定であり、学位論文に値すると判断される。

論文審査委員	主査	坂井 晃
	副査	橋本 裕子
	副査	亀岡 弥生